

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**АЗИТРАЛ 250/500**  
**(AZITHRAL 250/500)**

**Склад:**

діюча речовина: azithromycinum

1 таблетка містить азитроміцину дигідрату, еквівалентно азитроміцину 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: лактоза безводна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон, магнію стеарат, тальк, крохмаль кукурудзяний, калію полакрилін, гіпромелоза, титану діоксид (E171), макрогол 4000, заліза оксид жовтий (E172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Код АТС J01FA10.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.** Інфекції, спричинені чутливими до азитроміцину мікроорганізмами:

- верхніх дихальних шляхів (бактеріальний фарингіт, тонзиліт, синусит, отит середнього вуха);
- нижніх дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт і загострення хронічного бронхіту, негоспітальна пневмонія);
- шкіри та м'яких тканин (хронічна мігруюча еритема (І стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетигіо і вторинна піодермія);
- генітальні інфекції (неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*).

**Противоказання.** Підвищена чутливість до макролідів або до будь-якого іншого компонента препарату. Тяжкі порушення функції печінки або нирок.

**Спосіб застосування та дози.** Азитроміцин приймають внутрішньо 1 раз на добу, не менше ніж за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі.

Для дорослих і дітей з масою тіла понад 45 кг: при інфекціях дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин (за винятком хронічної мігруючої еритеми): по 500 мг протягом 3 діб.

При хронічній мігруючій еритемі 1 г у 1-й день, потім по 500 мг з 2-го по 5-й день.

У випадку пропуску прийому однієї дози препарату пропущену дозу слід прийняти якомога раніше, а наступні – зі звичайним інтервалом – 24 години.

Неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит: одноразово 1 г (2 таблетки по 500 мг). Курсова доза – 1 г

При нирковій недостатності з незначною дисфункцією нирок (кліренс креатиніну > 40 мл/хв) немає необхідності змінювати дозування. Не було проведено жодних досліджень у пацієнтів з кліренсом креатиніну < 40 мл/хв. Відповідно, слід з обережністю застосовувати азитроміцин таким пацієнтам.

При печінковій недостатності препарат не слід застосовувати пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки, оскільки азитроміцин метаболізується у печінці та виводиться з жовчю.

Пацієнтам літнього віку коригування дози не потрібне.

### **Побічні реакції.**

Оцінка побічних реакцій ґрунтується на класифікації з урахуванням частоти реакцій: дуже часто:  $\geq 10\%$ ; часто:  $\geq 1\% - < 10\%$ ; нечасто:  $\geq 0,1\% - < 1\%$ ; рідко:  $\geq 0,01\% - < 0,1\%$ ; дуже рідко:  $< 0,01\%$ , у тому числі поодинокі випадки.

**Інфекції та інвазії:** нечасто – оральний кандидоз, вагінальні інфекції.

**Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи:** нечасто – еозинofilія, лейкопенія; рідко – тромбоцитопенія, нейтрофілія, гемолітична анемія. Були поодинокі повідомлення про періоди транзиторної слабо вираженої нейтропенії. Однак причинно-наслідковий зв'язок з лікуванням азитроміцином не був підтверджений.

**Психічні порушення:** рідко – агресивність, психомоторна гіперактивність, тривога та нервозність; частота не встановлена – ажитація.

**Порушення з боку нервової системи:** нечасто – запаморочення/вертиго, гіпестезія, сонливість, синкопе, головний біль, судоми (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками), спотворення або втрата смаку та відчуття запахів; рідко – парестезії, астенія, невроз, млявість, безсоння, порушення сну; частота не встановлена – міастенія гравіс.

**Порушення з боку органів зору:** часто – порушення зору.

**Порушення з боку органів слуху:** рідко – повідомлялося, що макролідні антибіотики спричиняють погіршення слуху. У деяких пацієнтів, які приймали азитроміцин, повідомлялося про порушення слуху, настання глухоти та дзвін у вухах. Більшість із цих випадків пов'язані з експериментальними дослідженнями, в яких азитроміцин застосовували у великих дозах протягом тривалого часу. Відповідно до доступних звітів про подальше медичне спостереження більшість із цих проблем мали оборотний перебіг.

**Порушення з боку серцевої діяльності:** рідко повідомлялося про сильне серцебиття, біль у грудях, пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует», шлуночкову аритмію, включаючи шлуночкову тахікардію (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками). Рідко повідомлялося про подовження інтервалу QT і тріпотіння шлуночків, артеріальну гіпотензію.

**Порушення з боку травного тракту:** часто – нудота, блювання, діарея, неприємні відчуття у животі (біль/спазми); нечасто – рідкі випорожнення, метеоризм, порушення травлення, гастрит, анорексія; рідко – запор, зміна кольору язика. Повідомлялося про псевдомембранозний коліт/панкреатит.

**Порушення з боку гепатобіліарної системи:** рідко повідомлялося про гепатит та холестатичну жовтяницю, включаючи змінені показники функціональної проби печінки, а також про рідкісні випадки тяжкого гепатиту і дисфункції печінки, що в рідкісних випадках призводить до летального наслідку; частота не встановлена – печінкова недостатність, фульмінантний гепатит, некротичний гепатит.

**Порушення з боку шкіри:** нечасто – алергічні реакції, включаючи свербіж і висипання; рідко – екзантема, алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку і світлочутливість; серйозні шкірні реакції, а саме – поліморфну еритему, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

**Порушення з боку скелетно-м'язової системи:** нечасто – артралгія.

**Порушення з боку сечовидільної системи:** рідко – інтерстиціальний нефрит і гостра ниркованедостатність.

**Порушення з боку репродуктивної системи:** нечасто – вагініт.

**Системні порушення:** рідко – анафілаксія, включаючи набряк (призводить у рідких випадках до летального наслідку), кандидоз, ангіоедема.

**Загальні порушення:** нечасто – підвищена втомлюваність.

**Дослідження:** часто – лімфоцитопенія, зменшення кількості бікарбонатів крові; нечасто підвищення аспаратамінотрансферази, підвищення аланін-амінотрансферази, підвищення білірубіну крові, підвищення рівня сечовини, підвищення креатиніну крові, зміни вмісту калію крові.

**Передозування. Симптоми:** при передозуванні можуть відзначатися симптоми загальної інтоксикації, розлади слуху, біль у животі, сильна нудота, блювання та діарея.

**Лікування:** слід промити шлунок, прийняти активоване вугілля, провести симптоматичну терапію, спрямовану на підтримання життєвих функцій організму. Специфічного антидоту немає.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** Враховуючи недостатність даних щодо безпеки застосування препарату, не рекомендується призначати азитроміцин у період вагітності або годування груддю за винятком випадків, коли очікуваний позитивний ефект для матері перевищує можливий ризик від застосування препарату для плода чи немовляти.

**Діти.** Препарат у даній лікарській формі застосовують дітям з масою тіла більш 45 кг.

### **Особливості застосування.**

**Алергічні реакції:** У рідких випадках повідомлялося, що азитроміцин має серйозні алергічні (рідко летальні) реакції, такі як ангіоневротичний набряк та анафілаксія. Деякі з цих реакцій зумовлювали розвиток рецидивних симптомів і потребували більш тривалого спостереження і лікування.

**Порушення функції печінки.** Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки. Повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що спричиняє небезпечну для життя печінкову недостатність при прийомі азитроміцину. Необхідно проводити контроль функції печінки у випадку розвитку ознак і симптомів дисфункції печінки, наприклад, астенії, що швидко розвивається і супроводжується жовтяницею, темною сечею, схильністю до кровотеч та печінковою енцефалопатією.

**Порушення функції нирок.** У пацієнтів з тяжкою дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв) спостерігалось 33 % збільшення системної експозиції азитроміцину.

**Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT,** що підвищує ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння-мерехтіння шлуночків, спостерігалися при лікуванні іншими макролідними антибіотиками.

Подібний ефект азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів з підвищеним ризиком подовження серцевої реполяризації, тому слід з обережністю призначати лікування пацієнтам:

- з вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;
- які наразі проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, що, як відомо, подовжують інтервал QT, наприклад, антиаритмічні препарати класів IA і III, цисаприд і терфенадин;
- з порушеннями електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомагніємії;
- з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

**Міастенія гравіс:** повідомлялося про загострення симптомів міастенії гравіс або про новий розвиток міастенічного синдрому у пацієнтів, які отримують терапію азитроміцином.

**Стрептококові інфекції:** азитроміцин загалом ефективний у лікуванні запальних захворювань ротоглотки, спричинених стрептококом, але немає жодних даних, що демонструють ефективність азитроміцину у профілактиці гострого ревматичного поліартриту.

**Суперінфекції:** як і у випадку з іншими антибактеріальними препаратами, існує можливість виникнення суперінфекції (мікози).

Особливі заходи перестороги необхідно вживати при застосуванні азитроміцину пацієнтам з печінковою недостатністю.

У пацієнтів, які приймають похідні ріжків, іноді виникали явища ерготизму унаслідок одночасного застосування деяких макролідних антибіотиків. Дані про можливу лікарську взаємодію між ріжками та азитроміцином відсутні. Проте внаслідок теоретичної можливості виникнення ерготизму азитроміцин не слід одночасно призначати з похідними ріжків.

При застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, включаючи азитроміцин, повідомлялося про випадки виникнення діареї, пов'язаної з *Clostridium difficile* у діапазоні від слабкої діареї до коліту з летальним наслідком. Лікування антибактеріальними засобами змінює нормальну флору товстого кишечника, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

*C. difficile* продукують токсини А і В, які сприяють розвитку діареї, пов'язаної з *Clostridium difficile*. Штами *C. difficile*, що продукують гіпертоксин, підвищують рівень захворюваності та летальності, оскільки ці інфекції можуть бути стійкими до антибактеріальної терапії і можуть стати причиною колектомії.

Можливість розвитку діареї, пов'язаної з *Clostridium difficile* слід брати до уваги в усіх пацієнтів з діареєю, що виникла після застосування антибіотиків. Необхідно уважно аналізувати анамнез, оскільки повідомлялося, що пов'язана з *Clostridium difficile* діарея може розвинути через 2 місяці після прийому антибактеріальних препаратів.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи, таких як запаморочення, сонливість, порушення зору.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам разом з іншими лікарськими засобами, що можуть продовжувати інтервал-QT (див. розділ «Особливості застосування»).

**Антациди:** при вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалось змін у біодоступності, хоча плазмові пікові концентрації азитроміцину зменшилися на 30 %. Азитроміцин необхідно приймати принаймні за годину до або через 2 години після прийому антациду.

**Карбамазепін:** у дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових волонтерів азитроміцин не виявив значного впливу на плазмові рівні карбамазепіну або на його активні метаболіти.

**Циклоспорин:** деякі зі споріднених макролідних антибіотиків впливають на метаболізм циклоспорину. Оскільки не було проведено фармакокінетичних і клінічних досліджень можливої взаємодії при одночасному прийомі азитроміцину і циклоспорину, слід ретельно зважити терапевтичну ситуацію до призначення одночасного прийому цих препаратів. Якщо комбіноване лікування є виправданим, необхідно проводити ретельний моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно регулювати дозування.

**Кумаринові антикоагулянти:** повідомлялося про підвищену тенденцію до кровотеч у зв'язку з одночасним застосуванням азитроміцину та варфарину або кумарин-подібних пероральних антикоагулянтів. Необхідно приділяти увагу частоті моніторингу протромбінового часу.

**Дигоксин:** повідомлялося, що у деяких пацієнтів певні макролідні антибіотики впливають на метаболізм дигоксину в кишечнику. Відповідно, у разі одночасного застосування азитроміцину і дигоксину слід пам'ятати про можливість підвищення концентрацій дигоксину і проводити моніторинг рівню дигоксину.

**Метилпреднізолон:** у дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових волонтерів азитроміцин не виявив значного впливу на фармакокінетику метилпреднізолону.

**Терфенадин:** у фармакокінетичних дослідженнях не повідомлялося про взаємодію між азитроміцином і терфенадином. Як і у випадку з іншими макролідними антибіотиками азитроміцин необхідно з обережністю призначати у комбінації з терфенадином.

**Теофілін:** азитроміцин не впливав на фармакокінетику теофіліну при одночасному прийомі азитроміцину і теофіліну здоровими волонтерами. Комбіноване застосування теофіліну та інших макролідних антибіотиків іноді призводило до підвищених рівнів теофіліну в сироватці крові.

**Зидовудин:** 1000 мг одноразові дози та 1200 мг або 600 мг багаторазові дози азитроміцину не впливали на плазмову фармакокінетику та виділення з сечею зидовудину або його глюкуронідних метаболітів. Однак прийом азитроміцину підвищував концентрації фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту у мононуклеарах периферичного кровообігу. Клінічна значущість цих даних не визначена, але може бути корисною для пацієнтів.

**Нелфінавір** – застосування нелфінавіру спричиняє збільшення рівноважних концентрацій азитроміцину у сироватці крові. Хоча корекція дози азитроміцину при його одночасному застосуванні з нелфінавіром не рекомендується, є виправданим ретельний моніторинг відомих побічних ефектів азитроміцину.

**Диданозин:** при одночасному вживанні добових доз азитроміцину у 1200 мг з диданозином у шести суб'єктів не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину порівняно з плацебо.

**Рифабутин:** одночасне вживання азитроміцину і рифабутину не впливало на плазмові концентрації цих препаратів. Нейтропенія спостерігалась у суб'єктів, які приймали одночасно азитроміцин і рифабутин. Хоча нейтропенія була пов'язана із застосуванням рифабутину, причинний зв'язок з одночасним прийомом з азитроміцином не був встановлений.

**Похідні ріжків:** з огляду на теоретичну можливість виникнення ерготизму, одночасне застосування азитроміцину з похідними ріжків не рекомендується.

Відомо, що макролідні антибіотики вступають у реакцію з астемізолом, триазоламом, ідазоламом і альфентанілом. Оскільки даних про взаємодії між азитроміцином і зазначеними вище засобами немає, рекомендується здійснювати ретельний моніторинг пацієнтів, коли ці препарати застосовуються одночасно.

Про вплив азитроміцину на рівні циметидину в крові ще не повідомлялося.

На відміну від більшості макролідних антибіотиків азитроміцин не чинить впливу на цитохром P450, і на цей час не надходило даних про взаємодії між азитроміцином і зазначеними вище препаратами.

## **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Азитроміцин є представником групи макролідних антибіотиків – азалідів, що мають широкий спектр антимікробної дії. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50S-субодиницею рибосом і запобігання транслокації пептидів при відсутності впливу на синтез полінуклеотидів.

Механізм резистентності: резистентність до азитроміцину може бути вродженою або набутою. Повна перехресна резистентність існує серед *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичним стрептококом групи А, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus*, включаючи метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MRSA) до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів і лінкозамідів.

*Спектр антимікробної дії азитроміцину*

<i>Чутливі</i>
<b>Аеробні грампозитивні бактерії</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> Метицилін-чутливий
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Пеніцилін-чутливий
<i>Streptococcus pyogenes (sp. A)</i>
<b>Аеробні грамнегативні бактерії</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Анаеробні бактерії</b>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp. (види)</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
<b>Інші бактерії</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>Види, які набувають резистентності у поодиноких випадках</b>
<b>Аеробні грампозитивні бактерії</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> З проміжною чутливістю до пеніциліну Пеніцилін-резистентний
<b>Вродженорезистентні організми</b>
<b>Аеробні грампозитивні бактерії</b>
<i>Enterococcus faecalis</i> Стафілококи <b>MRSA, MRSE</b> (Метицилін-резистентний золотистий стафілокок)
<b>Анаеробні бактерії</b>
Група бактероїдів <i>Bacteroides fragilis</i>

**Фармакокінетика.** Біодоступність після перорального прийому становить приблизно 37 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2-3 години після прийому препарату.

При внутрішньому прийомі азитроміцин розподіляється по всьому організму. У фармакокінетичних дослідженнях було показано, що концентрації азитроміцину у тканинах значно вищі (в 50 разів), ніж у плазмі крові, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами.

Зв'язування з білками сироватки варіює залежно від плазмових концентрацій і становить від 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл у сироватці крові. Уявний об'єм розподілу у рівноважному стані ( $V_{ss}$ ) становив 31,1 л/кг.

Кінцевий період плазмового напіввиведення повністю відбиває період напіввиведення з тканин протягом 2-4 днів.

Приблизно 12 % внутрішньовенної дози азитроміцину виділяються незмінними з сечею протягом наступних трьох днів. Особливо високі концентрації незмінного азитроміцину були виявлені у жовчі людини. Також у жовчі було виявлено десять метаболітів, які утворювались за допомогою N- та O-деметилування, гідроксилювання кілець дезозаміну і аглікону та розщеплення кладінози кон'югату. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки 250 мг – округлі, двояковипуклі таблетки світло-жовтого кольору, вкриті оболонкою, гладкі з обох боків;

таблетки 500 мг – капсулоподібні, двояковипуклі таблетки світло-жовтого кольору, вкриті оболонкою, гладкі з обох боків.

**Термін придатності.** 3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в сухому, недоступному для дітей місці при температурі 15-25С.

**Упаковка.** Таблетки, вкриті оболонкою, по 250 мг. Блістер по 6 таблеток у картонній пачці №6. 10 таких пачок у картонній коробці №60.

Таблетки, вкриті оболонкою, по 500 мг. Стрип по 3 таблетки в картонній пачці №3. 5 таких пачок у картонній коробці №15.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробник.**

«Алембик Фармас'ютікелс Лімітед, Індія.

### **Місцезнаходження.**

Дільниця № 21-22, фаза-I, Джармаджри, Бадді, Район-Солан, Хімачал Прадеш-173205, Індія.